

1. IME ZDRAVILA

Omnitrope 5 mg/1,5 ml raztopina za injiciranje v vložku
 Omnitrope 10 mg/1,5 ml raztopina za injiciranje v vložku
 Omnitrope 15 mg/1,5 ml raztopina za injiciranje v vložku

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Omnitrope 5 mg/1,5 ml raztopina za injiciranje

En mililiter raztopine vsebuje 3,3 mg somatropina* (ustreza 10 i.e.).

En vložek vsebuje 1,5 ml, kar ustreza 5 mg somatropina* (15 i.e.).

Pomožne snovi z znanim učinkom:

To zdravilo vsebuje 9 mg benzilalkohola v enem ml.

Benzilalkohol lahko povzroči alergijske reakcije.

Omnitrope 10 mg/1,5 ml raztopina za injiciranje

En mililiter raztopine vsebuje 6,7 mg somatropina* (ustreza 20 i.e.).

En vložek vsebuje 1,5 ml, kar ustreza 10 mg somatropina* (30 i.e.).

Omnitrope 15 mg/1,5 ml raztopina za injiciranje

En mililiter raztopine vsebuje 10 mg somatropina* (ustreza 30 i.e.).

En vložek vsebuje 1,5 ml, kar ustreza 15 mg somatropina* (45 i.e.).

* Izdelan iz celic *Escherichia coli* s tehnologijo rekombinantne DNA.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za injiciranje v vložku za injekcijski peresnik SurePal 5, Surepal 10, Surepal 15
 Raztopina je bistra in brezbarvna.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Dojenčki, otroci in mladostniki

- Motnje rasti zaradi nezadostnega izločanja ravnega hormona (pomanjkanje ravnega hormona, PRH).
- Motnje pri rasti, povezane s Turnerjevim sindromom.
- Motnje pri rasti, povezane s kronično ledvično insuficienco.
- Motnje rasti (vrednost standardnega odklona (SDS, *Standard Deviation Score*) trenutne višine < -2,5 in SDS višine, korigirane glede na starše < -1) pri majhnih otrocih/mladostnikih, ki so se rodili majhni za svojo gestacijsko starost (MGS) s porodno maso in/ali dolžino manj kot -2 standardni deviaciji (SD), in ki niso dosegli ustreznosti rasti (SDS hitrosti rasti (HR) < 0 v zadnjem letu) pri starosti 4 leta ali več.
- Prader-Willijev sindrom (PWS), za izboljšanje rasti in sestave telesa; diagnoza PWS se postavi na podlagi ustreznih genetskih preiskav.

Odrasli

- Nadomestno zdravljenje odraslih z izrazitim pomanjkanjem ravnega hormona.
- *Začetek v odrasli dobi*: bolniki, ki imajo hudo pomanjkanje ravnega hormona, povezano s pomanjkanjem številnih hormonov kot posledica znane bolezni hipotalamusa ali hipofize, ter ki imajo pomanjkanje najmanj enega hipofiznega hormona, vendar ne prolaktina; diagnozo

pomanjkanja ravnega hormona se pri teh bolnikih potrdi ali ovrže z ustreznim dinamičnim testom.

- *Začetek v otroštvu*: pri bolnikih, ki so imeli pomanjkanje ravnega hormona v otroštvu zaradi prirojenga, genetskega, pridobljenega ali idiopatskega vzroka. Pri bolnikih z začetkom PRH v otroštvu je treba ponovno oceniti zmožnost izločanja ravnega hormona po zaključeni longitudinalni rasti. Pri bolnikih, pri katerih je možnost persistentnega PRH velika, tj. prirojeni vzrok ali PRH zaradi bolezni ali insultu hipofize/hipotalamusa, je SDS insulinu podobnega ravnega faktorja-I (IGF-I) < -2 po zdravljenju z ravnim hormonom, ki je trajalo vsaj 4 tedne, zadostni znak velikega PRH.

Pri vseh drugih bolnikih je treba opraviti test IGF-I in en stimulacijski test ravnega hormona.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Diagnozo in zdravljenje s somatropinom mora začeti in nadzirati zdravnik, ki je ustrezno usposobljen in ima izkušnje pri diagnosticiranju in obravnavanju bolnikov z motnjami rasti.

Odmerjanje

Pediatrična populacija

Odmerjanje in shema uporabe morata biti prilagojena posamezniku.

Motnje rasti zaradi nezadostnega izločanja ravnega hormona pri pediatričnih bolnikih

Običajen priporočen odmerek je 0,025 do 0,035 mg/kg telesne mase na dan ali 0,7 do 1,0 mg/m² telesne površine na dan. Uporabljajo se lahko tudi večji odmerki zdravila.

Kjer se PRH, ki se je začelo v otroštvu, nadaljuje v adolescenco, je treba zdravljenje nadaljevati, da se doseže celovit somatski razvoj (npr. sestava telesa, kostna masa). Za nadziranje je doseg normalne najvišje kostne mase, opredeljene kot seštevek $T > -1$ (tj. standardizirano na povprečno odraslo najvišjo kostno maso, izmerjeno z dvoenergetsko rentgensko absorpciometrijo z upoštevanjem spola in etnične pripadnosti), eden od ciljev zdravljenja v prehodnem obdobju. Glejte spodnje smernice za odmerjanje pri odraslih.

Prader-Willijev sindrom (PWS), za izboljšanje rasti in sestave telesa pri pediatričnih bolnikih

Običajen priporočen odmerek je 0,035 mg/kg telesne mase na dan ali 1,0 mg/m² telesne površine na dan. Največji dnevni odmerek, ki ga ni dovoljeno preseči, je 2,7 mg. Zdravila ni dovoljeno dajati pediatričnim bolnikom, ki na leto zrastejo manj kot 1 cm in pri katerih so se epifize že skoraj zaprle.

Motnje rasti zaradi Turnerjevega sindroma

Priporočen odmerek je 0,045 do 0,05 mg/kg telesne mase na dan ali 1,4 mg/m² telesne površine na dan.

Motnje rasti pri kronični ledvični insuficienci

Priporočen odmerek je 0,045 do 0,05 mg/kg telesne mase na dan (1,4 mg/m² telesne površine na dan). Odmerek zdravila je lahko večji, če je rast prepočasna. Prilagodi se ga lahko po šestih mesecih zdravljenja (glejte poglavje 4.4).

Motnje rasti pri majhnih otrocih/mladostnikih, ki so se za svojo gestacijsko starost rodili majhni (MGS)

Običajen priporočen odmerek je 0,035 mg/kg telesne mase na dan (1 mg/m² telesne površine na dan), dokler ni dosežena končna višina (glejte poglavje 5.1). Po prvem letu zdravljenja je treba zdravilo prenehati uporabljati, če je SSD hitrosti rasti manj kot +1. Zdravljenje je treba prekiniti, če je hitrost rasti < 2 cm/leto oz. če je kostna starost > 14 let (deklice) ali > 16 let (dečki), kar je v skladu z zapiranjem epifiznih ravnih ploščic.

Priporočeno odmerjanje pri pediatričnih bolnikih

Indikacija	mg/kg telesne mase dnevni odmerek	mg/m ² telesne površine dnevni odmerek
pomanjkanje ravnega hormona	0,025 – 0,035	0,7 – 1,0
Prader-Willijev sindrom	0,035	1,0
Turnerjev sindrom	0,045 – 0,050	1,4
kronična ledvična insuficienca	0,045 – 0,050	1,4
otroci/mladostniki, ki so se za svojo gestacijsko starost rodili majhni (MGS)	0,035	1,0

Pomanjkanje ravnega hormona pri odraslih bolnikih

Pri bolnikih, ki po PRH v otroštvu nadaljujejo zdravljenje z ravnim hormonom, je priporočeni odmerek za ponovno jemanje 0,2 – 0,5 mg na dan. Odmerek je treba postopoma večati ali manjšati v skladu z individualnimi potrebami bolnika, kar se ugotavlja s koncentracijo IGF-I.

Pri bolnikih z začetkom PRH v odrasli dobi je treba zdravljenje začeti z majhnim odmerkom, od 0,15 do 0,3 mg na dan. Nato se ga postopno povečuje v skladu z bolnikovimi individualnimi potrebami, ugotovljenimi s koncentracijo IGF-I.

V obeh primerih je cilj zdravljenja doseči koncentracijo insulínu podobnega ravnega dejavnika (IGF-I) znotraj 2 SDS s starostno korekcijo srednje vrednosti. Bolniki z normalnimi koncentracijami IGF-I na začetku zdravljenja prejemajo ravnih hormon do zgornje meje normalne vrednosti IGF-I, ki ne presega 2 SDS. Pri določanju odmerka je treba upoštevati tudi klinični odziv in neželene učinke. Upoštevati je treba, da obstajajo bolniki s PRH, pri katerih se ravni IGF-I ne normalizirajo kljub dobremu kliničnemu odzivu, zato odmerka ni treba povečati. Vzdrževalni odmerek je le redko večji od 1,0 mg. Ženske utegnejo potrebovati večje odmerke od moških, kajti pri moških se občutljivost na IGF-I sčasoma zveča. To pomeni, da obstaja nevarnost, da bodo ženske, še posebej tiste, ki prejemajo peroralno nadomestno estrogensko zdravljenje, dobile premajhen odmerek, moški pa prevelikega. Ustreznost odmerka ravnega hormona je treba zato preverjati vsakih šest mesecev. Ker se normalno fiziološko nastajanje ravnega hormona z leti zmanjšuje, se po potrebi zmanjša tudi njegov odmerek.

Posebne populacije

Starejši bolniki

Pri bolnikih, starih več kot 60 let, se zdravljenje začne z odmerkom 0,1 – 0,2 mg na dan in se nato postopoma povečuje skladno z bolnikovimi individualnimi potrebami. Uporabiti je treba najmanjši še učinkoviti odmerek. Vzdrževalni odmerek pri teh bolnikih redko presega 0,5 mg na dan.

Način uporabe

Zdravilo se injicira subkutano, mesto injiciranja pa se spreminja in tako prepreči pojav lipoatrofije.

Za navodila za pripravo in ravnanje z zdravilom glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Somatropina ni dovoljeno uporabljati, če obstajajo znaki dejavnega tumorja. Intrakranialni tumorji morajo biti nedejavni, zdravljenje tumorja pa se mora končati pred začetkom zdravljenja z ravnim hormonom. Če obstajajo znaki rasti tumorja, je treba zdravljenje prekiniti.

Somatropina ni dovoljeno uporabljati za pospeševanje rasti otrok z zaprtimi epifizami.

S somatropinom ni dovoljeno zdraviti bolnikov z akutno kritično boleznijo, ki imajo zaplete po operaciji na odprtem srcu, v trebuhu, z večkratnimi nezgodnimi poškodbami, z akutno odpovedjo dihanja ali podobnimi stanji (o bolnikih, ki imajo nadomestno zdravljenje, glejte poglavje 4.4).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Največjega priporočenega dnevnega odmerka se ne sme prekoračiti (glejte poglavje 4.2).

Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

Hipoadrenalizem

Uvedba zdravljenja s somatropinom lahko povzroči zaviranje 11 β HSD-1 in zmanjšanje koncentracij kortizola v serumu. Pri bolnikih, ki se zdravijo s somatropinom, se lahko izrazi predhodno prikriti centralni (sekundarni) hipoadrenalizem, ki lahko zahteva nadomestno zdravljenje z glukokortikoidi. Pri bolnikih, ki zaradi predhodno ugotovljenega hipoadrenalizma že prejemajo nadomestno zdravljenje z glukokortikoidi, bo po uvedbi zdravljenja s somatropinom morda treba povečati vzdrževalni ali stresni odmerek glukokortikoidov (glejte poglavje 4.5).

Uporaba skupaj s peroralnim estrogenskim zdravljenjem

Če se ženska, ki jemlje somatropin, začne zdraviti s peroralnimi estrogeni, bo odmerek somatropina morda treba povečati, da se vrednosti serumskega IGF-1 ohranijo v normalnem starostno primernem razponu. Če pa ženska, ki se zdravi s somatropinom, preneha zdravljenje s peroralnimi estrogeni, bo odmerek somatropina morda treba zmanjšati, da se prepreči presežek ravnega hormona in/ali pojav neželenih učinkov (glejte poglavje 4.5).

Preobčutljivost na insulin

Somatropin lahko zmanjša občutljivost na insulin. Pri bolnikih s sladkorno boleznijo bo morda treba po začetku zdravljenja s somatropinom prilagoditi odmerek insulina. Bolnike z že izraženo sladkorno boleznijo, intoleranco za glukozo ali dodatnimi dejavniki tveganja za sladkorno bolezen je treba med zdravljenjem s somatropinom skrbno spremljati.

Delovanje ščitnice

Rastni hormone poviša ekstratiroidno pretvorbo T4 v T3, kar lahko povzroči zmanjšanje serumske vrednosti T4 in zvečanje koncentracije T3. Pri tem so vrednosti perifernega hormona ščitnice ostale v priporočenih mejah za zdrave ljudi. Teoretično se lahko hipotiroidizem razvije pri osebah s subkliničnim hipotiroidizmom. Posledično je treba pri vseh bolnikih nadzirati delovanje ščitnice. Pri bolnikih s hipopituitarizmom s standardno nadomestno terapijo je treba skrbno nadzirati možne učinke zdravljenja z rastnim hormonom na delovanje ščitnice.

Novotvorbe

Pri pomanjkanju ravnega hormona, ki je posledica zdravljenja maligne bolezni, je priporočljivo posvetiti pozornost znakom ponovitve maligne bolezni. Pri otrocih, ki so preživeli raka, so poročali o povečanem tveganju za sekundarne novotvorbe pri bolnikih, zdravljenih s somatropinom po svoji prvi novotvorbi. Najpogostejše sekundarne novotvorbe so bile intrakranialni tumorji, zlasti meningiomi, pri bolnikih, zdravljenih z obsevanjem glave zaradi prve novotvorbe.

Zdrs epifize stegnene glave

Pri bolnikih z motnjami delovanja žlez z notranjim izločanjem, tudi s pomanjkanjem ravnega hormona, lahko pogosteje kot pri splošni populaciji zdrsne epifize stegnene glave. Bolnike, ki med zdravljenjem s somatropinom šepajo, je treba klinično pregledati.

Benigna intrakranialna hipertenzija

Pri bolnikih s hudim ali ponavljajočim se glavobolom, motnjami vida, slabostjo in/ali bruhanjem se priporoča fundoskopija za odkrivanje edema papile. Če je edem papile potrjen, je treba razmisliti o diagnozi benigne intrakranialne hipertenzije in, če je potrebno, prekiniti zdravljenje z rastnim hormonom. Trenutno ni dovolj dokazov za pripravo priporočil glede nadaljevanja zdravljenja z rastnim hormonom pri bolnikih z odpravljeno intrakranialno hipertenzijo. Če se zdravljenje z rastnim hormonom ponovno začne, je treba bolnika skrbno spremljati, da bi zaznali simptome intrakranialne hipertenzije.

Levkemija

Pri majhnem številu bolnikov s pomanjkanjem ravnega hormona, pri čemer so bili nekateri zdravljeni s somatotropinom, so poročali o levkemiji. Vendar pa ni dokazov, da je incidenca levkemije povečana pri prejemnikih ravnega hormona brez predispozicijskih dejavnikov.

Protitelesa

Pri majhnem odstotku bolnikov se lahko razvijejo protitelesa za zdravilo Omnitrope. Zdravilo Omnitrope povzroči nastajanje protiteles pri približno 1 % bolnikov. Sposobnost vezave teh protiteles je majhna in učinka na stopnjo rasti ni. Testiranje za protitelesa za somatotropin je treba opraviti pri vseh bolnikih, pri katerih pomanjkanja odziva ni mogoče pojasniti na drugačen način.

Vnetje trebušne slinavke

Primeri so sicer redki, vendar pa je pri bolnikih, ki se zdravijo s somatotropinom, v primeru pojava bolečine v trebuhu treba pomisliti na vnetje trebušne slinavke, še posebej pri otrocih.

Skolioza

Znano je, da je skolioza v nekaterih skupinah bolnikov, ki se zdravijo s somatotropinom, pogostejša. Poleg tega lahko hitra rast pri katerem koli otroku povzroči napredovanje skolioze. Ni dokazano, da bi somatotropin povečal pojavnost ali resnost skolioze. Med zdravljenjem je treba spremljati znake skolioze.

Akutne kritične bolezni

Učinke somatotropina na izboljšanje stanja so preučevali v dveh s placebo kontroliranih preskušanjih, v kateri je bilo vključenih 522 kritično bolnih odraslih bolnikov z zapleti po kirurškem posegu na odprtem srcu, abdominalnem kirurškem posegu, večkratnih nezgodnih poškodbah ali akutni pljučni odpovedi. Umrljivost je bila večja pri bolnikih, ki so se zdravili s 5,3 mg ali 8 mg somatotropina na dan, kot pri bolnikih, ki so dobivali placebo (42 % proti 19 %). Na podlagi teh informacij se ti bolniki ne smejo zdraviti s somatotropinom. Ker ni na voljo podatkov o varnosti nadomestnega zdravljenja z rastnim hormonom pri akutno kritično bolnih bolnikih, je treba pretehtati koristi nadaljnega zdravljenja v primerjavi z morebitnim tveganjem.

Pri vseh bolnikih, pri katerih se je pojavila druga ali podobna akutna kritična bolezen, je treba pretehtati morebitno korist zdravljenja s somatotropinom v primerjavi z morebitnim tveganjem.

Starejši bolniki

Izkušnje z zdravljenjem bolnikov, starih več kot 80 let, so omejene. Starejši bolniki so morda bolj občutljivi na delovanje zdravila Omnitrope in zato bolj nagnjeni k pojavu neželenih učinkov

Prader-Willijev sindrom

Pri bolnikih s PWS mora biti zdravljenje vedno v kombinaciji s prehrano z manjšim vnosom kalorij.

Obstajajo poročila o smrtnih primerih, povezanih z uporabo ravnega hormona pri otrocih s PWS, ki so imeli enega ali več od naslednjih dejavnikov tveganja: čezmerna debelost (bolniki, ki razmerje telesna masa/višina presegajo za 200 %), motnje dihanja v anamnezi ali apneja v spanju ali neugotovljena okužba dihal. Bolniki s PWS in enim ali več dejavnikov tveganja so bolj ogroženi.

Pred začetkom zdravljenja s somatropinom je treba pri bolnikih s PWS preveriti, ali imajo obstrukcijo zgornjega dela dihal in oceniti apnejo v spanju ali okužbo dihal.

Če ocena obstrukcije zgornjega dela dihalnih poti pokaže patološke izsledke, je treba otroka pred začetkom zdravljenja z ravnim hormonom napotiti k specialistu za ušesa, nos in grlo (ORL) na zdravljenje in odpravo respiratorne težave.

Apnejo v spanju je treba pred začetkom zdravljenja z ravnim hormonom oceniti s priznanimi metodami, kot sta polisomnografija ali nočna oksimetrija, bolnike pa je treba nadzorovati, če obstaja sum na apnejo v spanju.

Če imajo bolniki med zdravljenjem s somatropinom znake obstrukcije zgornjih dihal (vključno s pojavom smrčanja ali njegovega povečanja), je treba zdravljenje prekiniti in opraviti novo oceno ORL.

Vse bolnike s PWS je treba pregledati in oceniti glede apneje med spanjem in jih nadzorovati, če obstaja sum nanjo. Pri vseh bolnikih je treba biti pozoren na morebitne znake okužbe dihal, jih čim prej diagnosticirati in agresivno zdraviti.

Pri vseh bolnikih s PWS je treba pred začetkom zdravljenja z ravnim hormonom in med njim učinkovito kontrolirati telesno maso.

Izkušenj s podaljšanim zdravljenjem odraslih in bolnikov s PWS je malo.

Majhnost za gestacijsko starost

Pri otrocih/mladostnikih, ki so se za svojo gestacijsko starost rodili majhni (MGS), je treba pred začetkom zdravljenja izključiti druge zdravstvene težave ali vrste zdravljenja, ki bi lahko pojasnile motnjo pri rasti.

Pri otrocih/mladostnikih, ki so MGS, se priporoča merjenje vrednosti insulina in sladkorja v krvi na tešče pred začetkom zdravljenja in nato enkrat na leto. Pri bolnikih z zvečano nevarnostjo pojava diabetesa mellitusa (npr. anamneza sladkorne bolezni v družini, debelost, velika odpornost proti insulinu, *acanthosis nigricans*) je treba opraviti peroralni glukozno tolerančni test (OGTT). Če se pojavi izražen diabetes, se ravnega hormona ne daje.

Pri otrocih/mladostnikih, ki so MGS, se priporoča merjenje ravni IGF-I pred začetkom zdravljenja in nato dvakrat na leto. Če pri ponovljenih meritvah ravni IGF-I presegajo +2 SD v primerjavi z referenčnimi vrednostmi za starost in puberteto, se za preučitev prilagoditve odmerkov lahko upošteva razmerje IGF-I/IGFBP-3.

Izkušenj z začetkom zdravljenja otrok z MGS, pri katerih se bo kmalu začela puberteta, je malo. Zato se ne priporoča začetek zdravljenja tik pred začetkom pubertete. Izkušenj pri bolnikih s Silver-Russellovim sindromom je malo.

Nekaj pridobljenih centimetrov telesne višine pri otrocih/mladostnikih, ki so se rodili MGS, s pomočjo zdravljenja z ravnim hormonom se lahko izgubi, če se zdravljenje ustavi, preden je dosežena končna telesna višina.

Kronična ledvična insuficienca

Pri kronični ledvični insuficienci mora biti pred uvedbo zdravljenja delovanje ledvic manjše od 50 odstotkov normalnega delovanja. Da bi potrdili motnjo rasti, je treba rast spremljati eno leto pred

začetkom zdravljenja. V tem času je treba začeti konzervativno zdravljenje ledvične insuficience (ki vključuje nadzor acidoze, hiperparatiroidizma in prehranjenosti) in ga nadaljevati med zdravljenjem.

Po presaditvi ledvic je treba zdravljenje prekiniti.

Podatkov o končni višini bolnikov s kronično ledvično insuficienco, ki so se zdravili z zdravilom Omnitrope, ni.

Omnitrope 5 mg/1,5 ml raztopina za injiciranje vsebuje benzilalkohol:

To zdravilo vsebuje 9 mg benzilalkohola v vsakem ml.

Benzilalkohol lahko povzroči alergijske reakcije.

Intravensko dajanje benzilalkohola je bilo povezano s hudimi neželenimi učinki in smrtjo pri novorojenčkih (»sindrom lovljenja sape«). Najmanjša količina benzilalkohola, pri kateri se lahko pojavi toksičnost, ni znana.

Staršem ali zakonitim skrbnikom svetujte, naj pri majhnih otrocih (mlajših od 3 let) zdravila ne uporabljajo več kot en teden brez dovoljenja zdravnika ali farmacevta.

Nosečim in doječim bolnicam pojasnite, da se v njihovem telesu lahko kopiči velika količina benzilalkohola, ki lahko povzroči neželene učinke (imenovane »metabolična acidoza«).

Bolnikom z boleznijo jeter ali ledvic pojasnite, da se v njihovem telesu lahko kopiči velika količina benzilalkohola, ki lahko povzroči neželene učinke (imenovane »metabolična acidoza«).

Vsebnost natrija

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na ml, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Sočasno zdravljenje z glukokortikoidi zavre učinke spodbujanja rasti zdravila Omnitrope. Pri bolnikih s pomanjkanjem ACTH je treba nadomestno zdravljenje z glukokortikoidi skrbno prilagoditi, da bi preprečili kakršen koli zaviralni učinek na rast.

Rastni hormon zmanjša pretvorbo kortizona v kortizol, pri čemer se lahko izrazi predhodno prikrit centralni hipoadrenalizem ali pa nizki nadomestni odmerki glukokortikoidov postanejo neučinkoviti (glejte poglavje 4.4).

Pri ženskah na peroralnem estrogenskem nadomestnem zdravljenju bo za doseg cilja zdravljenja morda potreben večji odmerek rastnega hormona (glejte poglavje 4.4).

Podatki iz preskušanja o medsebojnem delovanju zdravil, v kateri so sodelovali odrasli s pomanjkanjem rastnega hormona, kažejo, da somatropin lahko zveča očistek učinkovin, za katere je znano, da se presnavljajo s pomočjo izoencimov citokroma P450. Očistek učinkovin, ki se presnavljajo s pomočjo citokroma P 450 3A4 (na primer spolni steroidi, kortikosteroidi, antikonvulzivi in ciklosporin), se lahko posebej zveča, zaradi česar se zmanjša njihova plazemska koncentracija. Klinični pomen tega dejstva ni znan.

Glejte tudi poglavje 4.4 o ugotovitvah, ki se nanašajo na diabetes mellitus in motnje delovanja ščitnice, ter poglavje 4.2 o ugotovitvah, ki se nanašajo na peroralno estrogensko nadomestno zdravljenje.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatkov o uporabi somatropina pri nosečnicah ni oziroma so omejeni. Ni dovolj študij na živalih o vplivu zdravila na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Somatropina ne uporabljajte pri nosečnicah in pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo učinkovite kontracepcije.

Dojenje

Kliničnih študij s somatropinom, v katerih bi bile vključene ženske, ki dojijo, niso izvedli. Ali se somatropin izloča v mleko, ni znano, toda verjetnost absorpcije nespremenjene beljakovine iz dojenčkovih prebavil je izjemno majhna. Zato je pri doječih materah, ki prejemajo zdravilo Omnitrope, potrebna previdnost.

Plodnost

Študij plodnosti z zdravilom Omnitrope niso opravili.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Omnitrope nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

a. Povzetek varnostnega profila

Za bolnike s pomanjkanjem ravnega hormona je značilen primanjkljaj zunajcelične prostornine. Po začetku zdravljenja s somatropinom se primanjkljaj hitro popravi. Neželeni učinki, ki so povezani z zastajanjem tekočin, kot sta periferni edem in artralgijska, so zelo pogosti; mišično-skeletna okorelost, mialgija in parestezija, se pojavijo pogosto.

Običajno so učinki blagi do zmerni, pojavijo se v prvih mesecih zdravljenja, izginejo pa sami od sebe ali po zmanjšanju odmerka.

Pogostnost pojava teh neželenih učinkov je odvisna od odmerka zdravila, bolnikove starosti in morda v obratnem sorazmerju z njegovo starostjo ob pojavu pomanjkanja ravnega hormona.

Zdravilo Omnitrope povzroči nastajanje protiteles pri približno 1 % bolnikov. Sposobnost vezave teh protiteles je majhna in kliničnih sprememb, povezanih z njihovim nastajanjem, ni, glejte poglavje 4.4.

b. Seznam neželenih učinkov

V preglednici 1 so prikazani neželeni učinki, razvrščeni po organskih sistemih, z navedbo pogostnosti po naslednjem dogovoru: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$); zelo redki ($< 1/10.000$); neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov) za vsako indicirano stanje.

Preglednica 1

Organski sistem	Pogostnost
Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)	<u>Občasni</u> : levkemija ^{†1} <u>Neznana pogostnost</u> : levkemija ^{‡2, 3, 4, 5}
Bolezni endokrinega sistema	<u>Neznana pogostnost</u> : hipotiroidizem**
Presnovne in prehranske motnje	<u>Neznana pogostnost</u> : diabetes mellitus tipa 2
Bolezni živčevja	<u>Pogosti</u> : parestezija*, benigna intrakranialna hipertenzija ⁵ , sindrom karpalnega kanala ⁶ <u>Neznana pogostnost</u> : benigna intrakranialna hipertenzija ^{1, 2, 3, 4, 6} <u>Neznana pogostnost</u> : glavobol**
Bolezni kože in podkožja	<u>Pogosti</u> : izpuščaj**, urtikarija** <u>Občasni</u> : pruritus**
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	<u>Zelo pogosti</u> : artralgiya* <u>Pogosti</u> : mialgiya*, mišično-skeletna okorelost*
Motnje reprodukcije in dojk	<u>Občasni</u> : ginekomastija**
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	<u>Zelo pogosti</u> : reakcija na mestu injiciranja [§] , periferni edem* <u>Neznana pogostnost</u> : obrazni edem*
Preiskave	<u>Neznana pogostnost</u> : znižanje kortizola v krvi [‡]

¹ Klinična preskušanja pri otrocih s PRH.

² Klinična preskušanja pri otrocih s Turnerjevim sindromom.

³ Klinična preskušanja pri otrocih s kronično ledvično insuficenco.

⁴ Klinična preskušanja pri otrocih, ki so majhni za svojo gestacijsko starost.

⁵ Klinična preskušanja pri PWS.

⁶ Klinična preskušanja pri odraslih s PRH.

*Na splošno so bili ti neželeni učinki blagi do zmerni in so se pojavili v prvih mesecih zdravljenja, nato pa so spontano ali z zmanjšanjem odmerka izzveneli. Pogostnost pojava teh neželenih reakcij je odvisna od odmerka zdravila, bolnikove starosti in morda v obratnem sorazmerju z njegovo starostjo ob pojavu pomanjkanja ravnega hormona.

**Neželeni učinki zdravila, ugotovljeni v obdobju trženja zdravila.

§ Poročali so o prehodnih reakcijah na mestu injiciranja pri otrocih.

‡ Klinični pomen ni znan.

† Poročila pri otrocih s pomanjkanjem ravnega hormona, zdravljenih s somatropinom, vendar pa kaže, da je pojavnost podobna pri otrocih brez pomanjkanja ravnega hormona.

c. Opis izbranih neželenih reakcij

Zmanjšanje ravni kortizola v serumu

Poročali so, da somatropin niža ravni kortizola v serumu, morda v vplivom na nosilne beljakovine ali z zvečanjem jetrnega očistka. Klinična pomembnost teh izsledkov je lahko omejena. Kljub temu pa je treba pred uvedbo zdravljenja optimirati nadomestno zdravljenje s kortikosteroidom.

Prader-Willijev sindrom

Iz izkušenj v obdobju trženja so poročali o redkih primerih nenadne smrti pri bolnikih s Prader-Willijevim sindromom, zdravljenih s somatropinom, čeprav vzročne povezave niso potrdili.

Levkemija

Pri otrocih s pomanjkanjem ravnega hormona, zdravljenih s somatropinom in vključenih v izkušnje v obdobju trženja, so poročali o primerih levkemije (redkih ali zelo redkih). Vendar ni dokazov za povečano tveganje za levkemijo brez predispozicijskih dejavnikov, kot je obsevanje možganov ali glave.

Zdrs epifize glavice stegenice in Legg-Calvé-Perthesova bolezen

Pri otrocih, zdravljenih z rastnim hormonom, so poročali o zdrsu epifize glavice stegenice in o in Legg-Calvé-Perthesovi bolezni. Zdrs epifize glavice stegenice se pojavi pogosteje v primeru endokrinih motenj, Legg-Calvé-Perthesova bolezen pa je pogostejša pri manjši rasti. Vendar ni znano, ali sta ti dve bolezenski stanji pogostejši pri zdravljenju s somatropinom ali ne. Pri otrocih z nelagodjem ali bolečino v kolku ali kolenu je treba pomisliti na ti diagnozi.

Drugi neželeni učinki zdravila

Drugi neželeni učinki zdravila se lahko obravnavajo kot učinki zdravil razreda somatropina, kot so na primer možna hiperglikemija zaradi zmanjšane občutljivosti na insulin, zmanjšane ravni prostega tiroksina in benigna intrakranialna hipertenzija.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi:

Akutno preveliko odmerjanje lahko najprej povzroči hipoglikemijo, pozneje pa hiperglikemijo.

Dolgotrajno preveliko odmerjanje povzroči pojav znakov in simptomov, ki so podobni tistim pri čezmernem izločanju ravnega hormona pri ljudeh.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: hormoni sprednjega režnja hipofize in sorodne učinkovine, oznaka ATC: H01AC01.

Omnitrope je podobno biološko zdravilo. Podrobne informacije so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu>.

Mehanizem delovanja

Somatropin je učinkovit presnovni hormon, ki je pomemben za presnovo maščob, ogljikovih hidratov in beljakovin. Pri otrocih z nezadostno količino endogenega ravnega hormona pospešuje linearno rast in povečuje hitrost rasti. Pri odraslih in tudi pri otrocih vzdržuje normalno zgradbo organizma tako, da povečuje retenco dušika in spodbuja rast skeletnih mišic, ter z mobilizacijo telesne maščobe.

Visceralno maščobno tkivo se na somatropin posebno rado odziva. Somatropin povečuje lipolizo in zmanjšuje vnos trigliceridov v maščobne zaloge telesa. Povečuje serumske koncentracije IGF-I (insulinu podobnega ravnega dejavnika-I) in IGFBP3 (vezavni protein 3 za insulinu podoben ravnostni dejavnik). Ugotovili pa so še naslednje delovanje:

Farmakodinamični učinki

Presnavljanje maščob

Somatropin spodbuja jetrne receptorje za holesterol LDL in vpliva na lastnosti maščob ter lipoproteinov v serumu. Na splošno se pri bolnikih s pomanjkanjem ravnega hormona zaradi uporabe somatropina zmanjšata serumski koncentraciji LDL in apolipoproteina B. Zmanjša se lahko tudi serumska vrednost skupnega holesterola.

Presnavljanje ogljikovih hidratov

Somatropin zveča vrednost insulina, vendar ostane navadno raven sladkorja v krvi na tešče nespremenjena. Otroci s hipopituitarizmom imajo lahko hipoglikemijo na tešče. Somatropin odpravi to stanje.

Presnavljanje vode in mineralov

Pomanjkanje ravnega hormona je povezano z zmanjšano prostornino plazme in zunajceličnih tekočin. Obe vrednosti se po zdravljenju s somatropinom hitro zvečata. Somatropin povzroči zastajanje natrija, kalija in fosforja v telesu.

Presnova kosti

Somatropin spodbuja presnovo skeletne kosti. Dolgotrajna uporaba somatropina pri bolnikih z osteopenijo in pomanjkanjem ravnega hormona povzroči zvečanje mineralne gostote kosti ter gostote na mestih, ki nosijo telesno maso.

Telesna zmogljivost

Mišična moč in telesna zmogljivost se izboljšata po dolgotrajnem zdravljenju s somatropinom. Somatropin prav tako zveča minutni srčni volumen, vendar njegov mehanizem še ni pojasnjen. Zmanjšanje perifernega žilnega upora lahko pripomore k temu učinku.

Klinična učinkovitost in varnost

V kliničnih preskušanjih pri otrocih/mladostnikih z majhno telesno višino, ki so se rodili MGS, so za zdravljenje uporabili odmerke 0,033 in 0,067 mg/kg telesne mase na dan, dokler ni bila dosežena končna višina. Pri 56 bolnikih, ki so jih zdravili nepretrgano in so (skoraj) dosegli končno višino, je bila srednja vrednost spremembe višine na začetku zdravljenja +1,90 SSD (0,033 mg/kg telesne mase na dan) in +2,19 SSD (0,067 mg/kg telesne mase na dan). Podatki iz literature o nezdravljenih otrocih/mladostnikih, ki se rodijo MGS, brez zgodnjega spontanega približevanja, kažejo pozno rast 0,5 SSD.

Izkušnje iz raziskav v obdobju trženja:

Mednarodno, neintervencijsko, nenadzorovano, longitudinalno, odprto in multicentrično, prostovoljno kategorijo PASS 3, namenjeno beleženju podatkov o varnosti in učinkovitosti podatkov 7359 pediatričnih bolnikov, zdravljenih z zdravilom Omnitrope pri različnih indikacijah, je med letoma 2006 in 2020 izvedelo podjetje Sandoz v 11 evropskih državah, v Severni Ameriki, Kanadi, Avstraliji in na Tajvanu.

Glavne pediatrične indikacije so bile: PRH (57,9 %), MGS (26,6 %), Turnerjev sindrom (4,9 %), idiopatska nizka telesna višina (3,3 %), PWS (3,2 %) in kronična ledvična insuficienca (1,0 %). Večina bolnikov se predhodno ni zdravila z rhGH (86,0 %). Po vseh indikacijah so bili najpogostejši neželeni učinki, pri katerih obstaja sum vzročne povezave z zdravljenjem z zdravilom Omnitrope, glavobol (1,6 %), bolečina na mestu injiciranja (1,1 %), hematoma na mestu injiciranja (1,1 %) in artralgijska (0,6 %), ocenjeni pri 7359 pediatričnih bolnikih (SAF). Večina neželenih učinkov, ocenjenih kot povezanih z zdravljenjem z zdravilom Omnitrope, je bila pričakovana na podlagi povzetka glavnih

značilnosti zdravila (SmPC) in znana za to vrsto razreda molekul (GH). Intenzivnost večine neželenih učinkov je bila blaga ali zmerna.

Rezultati učinkovitosti, ocenjeni pri 6589 pediatričnih bolnikih (EFF, ki je sestavljen iz 5671 bolnikov, ki niso bili predhodno zdravljeni, 915 bolnikov predhodno zdravljenih z rhGH in 3 bolniki z manjkajočimi informacijami pred zdravljenjem), kažejo, da je bilo zdravljenje z zdravilom Omnitrope učinkovito in je povzročilo znatno dohitevanje v rasti, ki je v skladu s tistimi rezultati, o katerih so poročali v opazovalnih študijah drugih odobrenih zdravil za rhGH: mediana H SDS se je učinkovito povečala z -2,64 na začetku na -1,97 po 1 letu in na -0,98 po 5 letih zdravljenja pri predhodno nezdravljenih bolnikih, mediana H SDS pa se je povečala z -1,49 na -1,21 po 1 letu in do -0,98 po 5 letih zdravljenja z zdravilom Omnitrope pri predhodno zdravljenih bolnikih. 1628/6589 (24,7 %) bolnikov EFF je po mnenju zdravnika doseglo končno višino (predhodno nezdravljeni: 1289/5671, 22,7 %); predhodno zdravljeni z rhGH: 338/915, 36,9 %). Mediana (razpon) končne H SDS pri predhodno nezdravljenih bolnikih -1,51 (-9,3 do 2,7) in -1,43 (-8,7 do 2,1) pri predhodno zdravljenih bolnikih.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Biološka uporabnost somatropima po njegovi subkutani uporabi je tako pri zdravih ljudeh kot pri bolnikih s pomanjkanjem ravnega hormona približno 80-odstotna.

Po subkutani uporabi 5 mg zdravila Omnitrope 5 mg/1,5 ml raztopina za injiciranje pri zdravih odraslih je C_{max} 72 ± 28 $\mu\text{g/l}$, t_{max} pa $4,0 \pm 2,0$ ure.

Po subkutani uporabi 5 mg zdravila Omnitrope 10 mg/1,5 ml raztopina za injiciranje pri zdravih odraslih je C_{max} 74 ± 22 $\mu\text{g/l}$, t_{max} pa $3,9 \pm 1,2$ ure.

Po subkutani uporabi 5 mg zdravila Omnitrope 15 mg/1,5 ml raztopina za injiciranje pri zdravih odraslih je C_{max} 52 ± 19 $\mu\text{g/l}$, t_{max} pa $3,7 \pm 1,2$ ure.

Izločanje

Pri odraslih s pomanjkanjem ravnega hormona je po intravenski uporabi somatropina srednja končna razpolovna doba okoli 0,4 ure. Po subkutani uporabi zdravila Omnitrope 5 mg/1,5 ml, Omnitrope 10 mg/1,5 ml raztopina za injiciranje traja razpolovna doba 3 ure. Po subkutani uporabi zdravila Omnitrope 15 mg/1,5 ml raztopina za injiciranje traja razpolovna doba 2,76 ure. Razlika je verjetno posledica počasne absorpcije z mesta injiciranja po subkutani uporabi zdravila.

Posebne populacije

Absolutna biološka uporabnost somatropina je videti po njegovi subkutani uporabi pri ženskah in moških podobna.

Podatkov o farmakokinetičnih lastnostih somatropina pri starejših ljudeh in otrocih, pri različnih rasah ter pri bolnikih z ledvično, jetrno ali srčno insuficienco ni ali so nepopolni.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

V preskušanjih o subakutni toksičnosti in lokalni toleranci ni bilo opaziti klinično relevantnih učinkov.

Tudi v preskušanjih o splošni toksičnosti somatropina, njegovi lokalni toleranci in reprodukcijski toksičnosti ni bilo opaziti klinično relevantnih učinkov.

V genotoksičnih preskušanjih *in vitro* in *in vivo* so bili testi genske mutacije in indukcije aberacije kromosomov negativni.

V preskušanju *in vitro* na limfocitih, ki so jih odvzeli bolnikom, ki so se dolgo časa zdravili s somatropinom in poleg tega jemali radiomimetično zdravilo bleomicin, se je zvečala krhkost kromosomov. Klinični pomen te ugotovitve ni jasen.

V drugem preskušanju o somatropinu pa na limfocitih bolnikov, ki so se z njim zdravili dolgo časa, niso ugotovili zvečanja kromosomskih nepravilnosti.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Omnitrope 5 mg/1,5 ml raztopina za injiciranje

natrijev hidrogenfosfat heptahidrat
natrijev dihidrogenfosfat dihidrat
manitol
poloksamer 188
benzilalkohol
voda za injekcije

Omnitrope 10 mg/1,5 ml raztopina za injiciranje

natrijev hidrogenfosfat heptahidrat
natrijev dihidrogenfosfat dihidrat
glicin
poloksamer 188
fenol
voda za injekcije

Omnitrope 15 mg/1,5 ml raztopina za injiciranje

natrijev hidrogenfosfat heptahidrat
natrijev dihidrogenfosfat dihidrat
natrijev klorid
poloksamer 188
fenol
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zaradi pomanjkanja študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

Omnitrope 5 mg/1,5 ml raztopina za injiciranje

2 leti

Omnitrope 10 mg/1,5 ml raztopina za injiciranje

18 mesecev

Omnitrope 15 mg/1,5 ml raztopina za injiciranje

18 mesecev

Rok uporabnosti po prvi uporabi

Po prvi uporabi mora vložek ostati v peresniku in shranjen v hladilniku (2 °C–8 °C) največ 28 dni. Zdravilo shranjujte in prevažajte na hladnem (2 °C–8 °C). Ne zamrzujte. Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Neodprt vložek

Zdravilo shranjujte in prevažajte na hladnem (2 °C–8 °C). Ne zamrzujte. Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za pogoje shranjevanja zdravila med uporabo glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

1,5 ml raztopine v vložku (brezbarvno steklo tipa I) z batom in modrim obročkrom (samo za zdravilo Omnitrope 15 mg/1,5 ml raztopine za injiciranje) na eni strani (silikonizirani bromobutil), ploščico (bromobutil) ter zaporko (aluminij) na drugi strani. Stekleni vložek je neločljivo vgrajen v prozoren vsebnik; na eni strani ima nameščen plastičen mehanizem z nazobčanim potisnikom.

Velikosti pakiranja po 1, 5 in 10.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Zdravilo Omnitrope 5 mg/1,5 ml raztopina za injiciranje je sterilna pripravljena raztopina za subkutano injiciranje v steklenem vložku.

Ta oblika je namenjena za večkratno uporabo. Uporablja se lahko samo s peresnikom SurePal 5, pripomočkom za injiciranje, narejenim posebej za uporabo zdravila Omnitrope 5 mg/1,5 ml raztopina za injiciranje. Uporablja se s sterilnimi iglami za enkratno uporabo, ki so namenjene za injekcijske peresnike. Zdravniki ali drugo ustrezno usposobljeno osebje morajo bolnike in negovalno osebje ustrezno poučiti o pravilni uporabi vložkov zdravila Omnitrope in injekcijskega peresnika.

Zdravilo Omnitrope 10 mg/1,5 ml raztopina za injiciranje je sterilna pripravljena raztopina za subkutano injiciranje v steklenem vložku.

Ta oblika je namenjena za večkratno uporabo. Uporablja se lahko samo s peresnikom SurePal 10, pripomočkom za injiciranje, narejenim posebej za uporabo zdravila Omnitrope 10 mg/1,5 ml raztopina za injiciranje. Uporablja se s sterilnimi iglami za enkratno uporabo, ki so namenjene za injekcijske peresnike. Zdravniki ali drugo ustrezno usposobljeno osebje morajo bolnike in negovalno osebje ustrezno poučiti o pravilni uporabi vložkov zdravila Omnitrope in injekcijskega peresnika.

Zdravilo Omnitrope 15 mg/1,5 ml raztopina za injiciranje je sterilna pripravljena raztopina za subkutano injiciranje v steklenem vložku.

Ta oblika je namenjena za večkratno uporabo. Uporablja se lahko samo s peresnikom SurePal 15, pripomočkom za injiciranje, narejenim posebej za uporabo zdravila Omnitrope 15 mg/1,5 ml raztopina za injiciranje. Uporablja se s sterilnimi iglami za enkratno uporabo, ki so namenjene za injekcijske peresnike. Zdravniki ali drugo ustrezno usposobljeno osebje morajo bolnike in negovalno osebje ustrezno poučiti o pravilni uporabi vložkov zdravila Omnitrope in injekcijskega peresnika.

V nadaljevanju je splošen opis uporabe zdravila. Navodila proizvajalca, ki so priložena injekcijskemu peresniku, je treba upoštevati pri polnjenju vložka, pritrditvi injekcijske igle in pri uporabi.

1. Umijte si roke.
2. Če je raztopina motna ali vsebuje delce, je ne smete uporabiti. Vsebina mora biti bistra in brezbarvna.
3. Gumijasto membrano vložka razkužite z blazinico za čiščenje.
4. Vložek vstavite v injekcijski peresnik SurePal po priloženih navodilih za uporabo.
5. Mesto injiciranja očistite z blazinico iz vate, namočeno v alkohol.
6. Odmerek injicirajte subkutano s sterilno iglo peresnika. Iglo peresnika odstranite in zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
A-6250 Kundl
Avstrija

8. ŠTEVILKE DOVOLJENJ ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Omnitrope 5 mg/1,5 ml raztopina za injiciranje

EU/1/06/332/013

EU/1/06/332/014

EU/1/06/332/015



Omnitrope 10 mg/1,5 ml raztopina za injiciranje

EU/1/06/332/016

EU/1/06/332/017

EU/1/06/332/018

Omnitrope 15 mg/1,5 ml raztopina za injiciranje

EU/1/06/332/010

EU/1/06/332/011

EU/1/06/332/012

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 12. april 2006

Datum zadnjega podaljšanja: 28. februar 2011

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

<{MM/LLLL}>

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila

<http://www.ema.europa.eu>.